

⑤1

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c, 143/86

A 61 k, 27/00

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤2

Deutsche Kl.:

12 q, 32/10

30 h, 2/36



⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

Offenlegungsschrift 2 115 926

Aktenzeichen: P 21 15 926.2

Anmeldetag: 1. April 1971

Offenlegungstag: 12. Oktober 1972

Ausstellungspriorität: —

③0

Unionspriorität

③2

Datum: —

③3

Land: —

③1

Aktenzeichen: —

⑤4

Bezeichnung:

Sulfamide

⑥1

Zusatz zu: —

⑥2

Ausscheidung aus: —

⑦1

Anmelder:

C. H. Boehringer Sohn, 6507 Ingelheim

Vertreter gem. § 16 PatG: —

⑦2

Als Erfinder benannt:

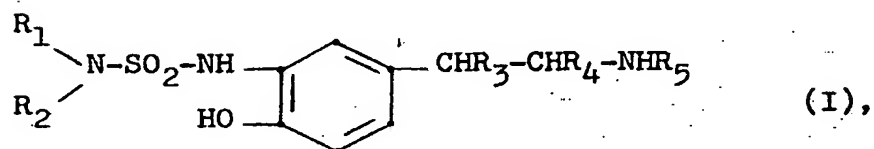
Mentrup, Anton, Dr.; Schromm, Kurt, Dr.; Renth, Ernst-Otto, Dr.;
6507 Ingelheim; Traunecker, Werner, Dr., 6531 Münster-Sarmsheim

DT 2115926

C.H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM AM RHEIN

Sulfamide

Die Erfindung betrifft Sulfamide der Formel



gegebenenfalls in Form der Säureadditionssalze, und ihre Verwendung zu therapeutischen Zwecken.

In der Formel I und in den nachstehenden Formeln bedeutet

- R_1 ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder , zusammen mit R_2 , eine Tetra- oder Pentamethylengruppe,
- R_2 einen niederen Alkylrest oder, zusammen mit R_1 , eine Tetra- oder Pentamethylengruppe,
- R_3 Wasserstoff oder die Hydroxygruppe,
- R_4 Wasserstoff, die Methyl- oder Äthylgruppe,

R_5 Wasserstoff, einen geraden oder verzweigten Alkylrest, der auch durch einen heterocyclischen Rest substituiert sein kann, oder einen Aralkyl- oder Aryloxyalkylrest, worin die Arylgruppe auch substituiert sein kann.

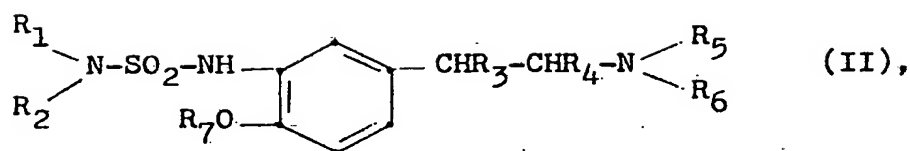
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form von Racematen, gegebenenfalls diastereomeren Antipodenpaaren und optisch aktiven Formen vorliegen.

Der Rest R_5 kann zum Beispiel im allgemeinen, außer für Wasserstoff, für einen C_1 - C_6 -Alkylrest stehen, der durch einen Phenyl- oder Phenoxyrest, einen Naphthylrest, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest oder einen 7-Theophyllinrest substituiert sein kann; insbesondere der Phenyl- und der Phenoxyrest können dabei hydroxy-, methyl- und/oder methoxysubstituiert sein.

Von besonderem Interesse sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen R_1 Wasserstoff, Methyl und, zusammen mit R_2 , einen Tetra- oder Pentamethylenrest bedeutet, R_2 Methyl oder zusammen mit R_1 einen Tetra- oder Pentamethylenrest und R_5 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, einen durch Phenyl, Phenoxy, Hydroxyphenyl, Hydroxyphenoxy, Methylphenyl, Methylphenoxy, Methoxyphenyl, Methoxyphenoxy, Naphthyl oder Succinimid substituierten Alkylrest mit 1 bis 6, vor allem 2 bis 5 C-Atomen.

Die neuen Verbindungen können nach folgenden Verfahren erhalten werden:

1. Abspaltung der Reste R_6 und /oder R_7 aus einer Verbindung der Formel



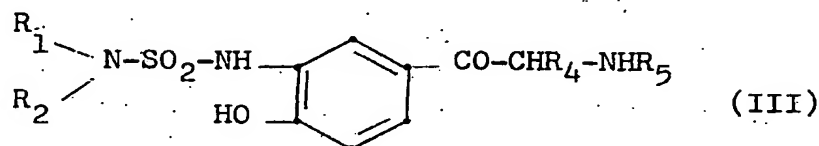
in der R_1 bis R_5 die oben angegebene Bedeutung haben und R_6 für eine hydrolytisch oder hydrogenolytisch, R_7 eine hydrolytisch, hydrogenolytisch, durch Umesterung oder durch Ätherspaltende Mittel entfernbare Schutzgruppe bezeichnet und in der jeweils einer der Reste R_6 und R_7 auch für ein Wasserstoffatom stehen kann.

Hydrogenolytisch abspaltbare Gruppen sind vor allem der Benzylrest und substituierte Benzylreste. Die Abspaltung dieser Gruppen erfolgt durch Hydrierung in Gegenwart von üblichen Hydrierungskatalysatoren, z.B. Raney-Nickel, Platin, Palladium.

Durch Hydrolyse oder durch Umesterung mit Alkoholen abspaltbare Gruppen sind beispielsweise Acetyl, Benzoyl. Sie werden mit Wasser oder durch Umesterung mit niederen Alkoholen in Gegenwart von katalysierenden Substanzen, wie Säuren oder Basen, entfernt.

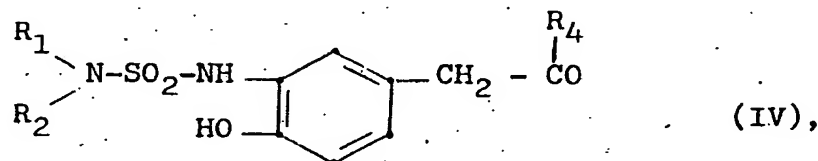
Soweit R_7 eine durch Ätherspaltung eliminierbare Gruppe, etwa eine Alkyl- oder Benzylgruppe, bedeutet, wird diese Spaltung mit üblichen Mitteln, vor allem mit konzentrierten Halogenwasserstoffsäuren, bewirkt. Besonders leicht lassen sich Benzylgruppen und substituierte Benzylgruppen entfernen. Sofern zwei Schutzgruppen vorhanden sind, können diese gegebenenfalls in einem Arbeitsgang oder nacheinander eliminiert werden.

2. Zur Herstellung solcher erfindungsgemäßer Verbindungen, in denen R_3 die Hydroxygruppe ist, Reduktion von Ketonen der Formel



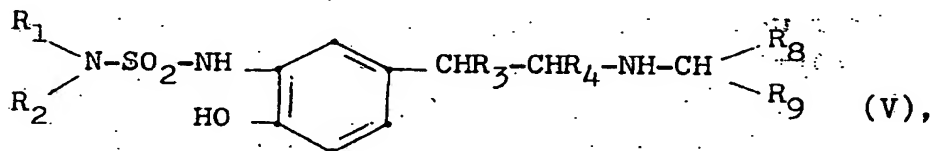
in üblicher Weise mit Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren (z.B. Raney-Nickel, Platin, Palladium) oder mit Hydriden, besonders Natriumborhydrid.

3. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen R_3 Wasserstoff ist, reduktive Aminierung von Verbindungen der Formel



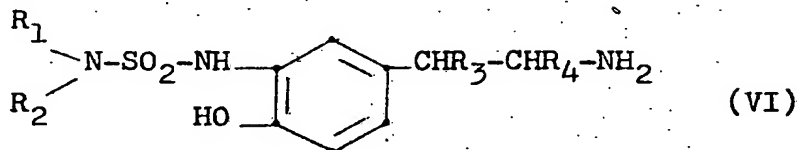
mit Aminen der Formel H_2NR_5 unter der Einwirkung von Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren (z.B. Raney-Nickel, Platin, Palladium) oder mit Hydriden, vor allem Natriumborhydrid.

4. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel

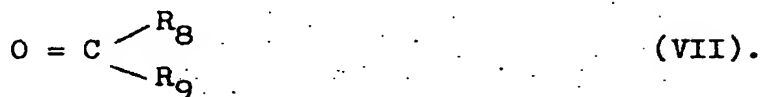


in der R_8 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest bedeutet und R_9 einen gegebenenfalls verzweigten Alkylrest, der durch einen heterocyclischen Rest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Aryloxyrest substituiert sein kann,

bezeichnet, reduktive Alkylierung eines Amins der Formel



mit Ketonen bzw. Aldehyden der Formel



Diese reduktive Alkylierung bzw. Aminierung erfolgt in üblicher Weise in Gegenwart von Wasserstoff und Hydrierungskatalysatoren (z.B. Raney-Nickel, Platin, Palladium) oder mit reduzierenden Hydriden.

Gewünschtenfalls werden die gemäß 1. bis 4. erhaltenen Verbindungen in die optischen Antipoden oder gegebenenfalls in diastereomere Antipodenpaare aufgetrennt, wozu man sich üblicher Methoden bedient. Primär erhaltene Basen werden gewünschtenfalls in Säureadditionssalze, primär erhaltene Säureadditionssalze gewünschtenfalls in freie Basen oder in andere, insbesondere in therapeutisch bevorzugte Säureadditionssalze übergeführt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Pharmaka und Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung. Sie wirken insbesondere erweiternd auf die peripheren Gefäße, sind blutdruckwirksam und eignen sich als herzleistungssteigernde und broncholytische Mittel. Die verbesserte Herzleistung ist nicht mit einer - bei der Therapie störenden - Erhöhung der Herzfrequenz verbunden.

Für die Anwendung werden die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Hilfsstoffen zu gebräuchlichen Arzneimittelformen verarbeitet, z.B. zu Tabletten, Dragees, Kapseln, Pudern, Salben, Tinkturen,

Injektionslösungen, Aerosolen.

Die Einzeldosis beträgt zwischen 0,05 und 100 mg, in Abhängigkeit von Applikationsform, Indikation und Wirkstoff. Für die orale Applikation (Tabletten, Dragées, Kapseln) beträgt die Einzeldosis im allgemeinen 2 bis 80 mg, vorzugsweise 5 bis 20 mg. Die parenterale Dosis für die Gefäßerweiterung kann etwa 0,5 bis 20 mg betragen. Die Applikation von Aerosolen erfolgt zweckmäßig mit Dosiervorrichtungen, die pro Hub etwa 0,05 bis 2 mg Wirkstoff als Einzeldosis abgeben.

2115926

Nachstehend sind Beispiele für pharmazeutische Präparate mit erfindungsgemäßen Wirkstoffen angegeben:

Tabletten

Zusammensetzung

Wirkstoff gemäß der Erfindung	0,010 g
Stearinsäure	0,006 g
Traubenzucker	<u>0,584 g</u>
	0,600 g

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten der vorstehend angegebenen Zusammensetzung verarbeitet. Für die Verwendung als Broncholytikum kann der Wirkstoffgehalt zwischen 2 und 80 mg gewählt werden, wobei gegebenenfalls die Menge des Traubenzuckers entsprechend erhöht oder vermindert wird.

Salben

Zusammensetzung

Wirkstoff gemäß der Erfindung	g/100 g Salbe
rauchende Salzsäure	0,200
Natriumpyrosulfit	0,011
Gemisch aus gleichen Teilen Cetylalkohol und Stearylalkohol	0,050
weiße Vaseline	18,000
künstl. Bergamotteöl	5,000
dest. Wasser	0,075
	ad 100,00

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Salbe verarbeitet.

Inhalations-Aerosol

Zusammensetzung

Wirkstoff gemäß der Erfindung	0,20 Teile
Sojalezithin	0,05 Teile
Treibgas Mischung (Frigen 11, 12 und 114)	ad 100,00 Teile

2115926

Die Zubereitung wird vorzugsweise in Aerosolbehälter mit Dosierventil abgefüllt. Der einzelne Hub wird so bemessen, daß eine Dosis von 0,05 bis 2,0 mg Wirkstoff abgegeben wird. Für die höheren Dosierungen des angegebenen Bereichs werden Zubereitungen mit einem höheren Wirkstoffgehalt (bis etwa 5 %) verwendet.

Die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind in den folgenden Beispielen näher erläutert:

209842/1186

Beispiel 1:

1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-1-hydroxy-2-(1-phenoxyisopropylamino)äthan (Me 693)

155 g 4-Benzylloxy-3-amino-acetophenon werden in 750 ml Pyridin mit 110 g Dimethylaminosulfochlorid bei 20°C zum 4-Benzylloxy-3-dimethylaminosulfonamido-acetophenon umgesetzt. Die Ausbeute beträgt 215 g; Fp. 109°C (aus Äthanol).

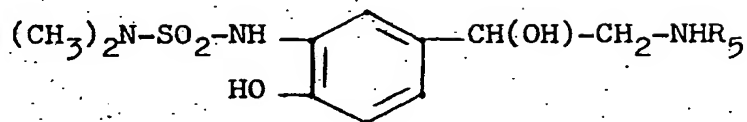
87 g dieser Substanz werden in 435 ml Chloroform bei 60°C mit 12,5 ml Brom umgesetzt, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand mit Isopropanol zum Kristallisieren gebracht. Es werden 81 g 4-Benzylloxy-3-dimethylaminosulfonamido- α -brom-acetophenon (Fp. 110°C) erhalten. 40 g werden in 150 ml Acetonitril mit 30,2 g 1-Phenoxyisopropylamin umgesetzt, das Reaktionsprodukt abgesaugt, das entstandene 1-Phenoxyisopropylamin-hydrobromid mit Wasser herausgelöst und das gebildete 1-(4-Benzylloxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)- α -1-phenoxyisopropylaminoacetophenon (Fp. 130-135°C) in Äthanol mit überschüssigem Natriumborhydrid zu den isomeren 1-(4-Benzylloxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-1-hydroxy-2-(1-phenoxyisopropylamino)äthan-Verbindungen reduziert. Die isolierten diastereomeren Basen werden in Essigester gelöst und mit der berechneten Menge ätherischer Salzsäure versetzt. Dabei erhält man 48 % der einen diastereomeren Verbindung als Hydrochlorid (Fp. 155-156°C).

11 g des Hydrochlorids werden in 110 ml Methanol mit Raney-Nickel als Katalysator hydriert, bis 1 Äquivalent Wasserstoff aufgenommen ist. Das entstandene 1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-1-hydroxy-2-(1-phenoxyisopropyl)aminoäthanhydrochlorid hat den Schmelzpunkt 186°C (aus Isopropanol).

Wie im Beispiel 1 beschrieben, werden aus dem 4-Benzylloxy-3-dimethylsulfonamidophenyl- α -bromacetophenon unter Verwendung nachstehender Amine folgende Produkte erhalten:

Tabelle 1

Allgemeine Formel:



eingesetztes Amin	R ₅	Salz mit	Fp. [°C]	Chiffre
a) $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	HCl	208	Me 658
b) $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$	*) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	HCl	183	Me 748
c) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}_2$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	HCl	198- 201	Sm 590

*) Die Acetylgruppe im Beispiel b) wird bei der Einwirkung des Natriumborhydrids abgespalten.

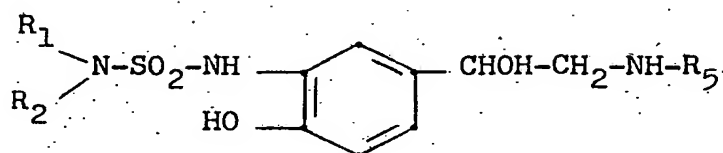
Beispiel 2:1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-1-hydroxy-2-äthylaminoäthan (Me 652)


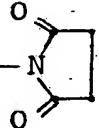

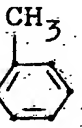

21,4 g 4-Benzylloxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl-*W*-bromacetophenon werden in 60 ml Acetonitril bei 40°C mit 13,5 g N-Benzyl-N-äthylamin umgesetzt, das gebildete N-Benzyl-N-äthylaminhydrobromid abgesaugt, das Acetonitril abdestilliert und das gebildete 4-Benzylloxy-3-dimethylaminosulfonamido-*W*-N-benzyl-N-äthylamino-acetophenon in 140 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 70 ml Wasser, 5 ml konz. Salzsäure, 10 ml einer 2 %igen wäßrigen Palladiumchlorid-Lösung und Aktivkohle wird bei 5 atü und 60°C hydriert, bis die beiden Benzylgruppen abgespalten sind. Das isolierte 4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamido-*W*-äthylaminoacetophenon-hydrochlorid (Fp. 182°C aus Äthanol) wird in Methanol mit PtO₂ als Katalysator bei Normaldruck und Raumtemperatur zum 1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-1-hydroxy-2-äthylaminoäthan-hydrochlorid (Fp. 183°C aus Äthanol) hydriert.

Analog dem Beispiel 2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

Tabelle 2

Allgemeine Formel:



R_1	R_2	R_5	Salz mit	$\frac{F_D}{C}$	Chiffre	Bemerkungen
a) CH_3	CH_3	$-CH_3$	HCl	192	Me 642	
b) CH_3	CH_3	$-CH(CH_3)_2$	HCl	186	Me 651	
c) CH_3	CH_3	$-CH(CH_3)-CH_2-$ 	C_6H_5COOH	170	Me 695	(1)
d) CH_3	CH_3	$-CH_2-CH_2-CH_3$	HCl	191	Me 733	
e) CH_3	CH_3	$-CH_2-CH_2-$ 	HCl	206	Me 747	
f) H	CH_3	$-C_2H_5$	HCl	171	Me 742	(2)
g) $-(CH_2)_4-$		$-C(CH_3)_2-CH_2-$ 	C_6H_5COOH	110	Me 749	(3)
h) $-(CH_2)_4-$		$-C_2H_5$ 	HCl	146	Me 741	(4)
i) CH_3	CH_3	$-CH_2-CH_2-O-$ 	HCl	145- 146	Sm 595	

Bemerkungen:

- (1) das Benzoat sintert ab 140°C;
- (2) das 4-Benzylloxy-3-methylaminosulfonamido- ω -bromacetophenon hat den Schmelzpunkt 113,5°C (aus Äthanol);
- (3) das Benzoat sintert ab 90°C;
- (4) das 4-Benzylloxy-3-pyrrolidinosulfonamido- ω -bromacetophenon hat den Schmelzpunkt 75°C (aus Äthanol).

Beispiel 3:

1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-1-hydroxy-2-aminoäthan (Me 703)

10,7 g 4-Benzylloxy-3-dimethylaminosulfonamido- ω -bromacetophenon werden in 100 ml Äthanol mit 2,5 g Natriumazid (in 7,5 ml Wasser gelöst) zum 4-Benzylloxy-3-dimethylaminosulfonamido- ω -azidoacetophenon (Fp. 87°C, aus Methanol) umgesetzt. Das Azid wird in Eisessig mit Palladium/Kohle als Katalysator zum 4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamino- ω -aminoacetophenonhydrobromid (Fp. 192°C, aus Methanol/Eisessig) hydriert. 2 g des Aminoketons werden in 30 ml Methanol mit PtO₂ als Katalysator zum 1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonaminophenyl)-1-hydroxy-2-aminoäthanhydrobromid reduziert, das den Schmelzpunkt 190°C zeigt.

Beispiel 4:

1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-1-hydroxy-2-aminopropan (Me 684)

22 g 4-Benzylloxy-3-dimethylaminosulfonamido- α -brompropio-phenon (Fp. 98°C) werden mit 19,7 g Dibenzylamin in 100 ml Acetonitril zum 4-Benzylloxy-3-dimethylaminosulfonamido- α -dibenzylaminopropiophenon (Fp. 119°C) umgesetzt. Das Aminoketon wird in Äthanol mit überschüssigem Natriumborhydrid zum 1-(4-Benzylloxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-1-hydroxy-2-dibenzylaminopropan (Fp. 156°C) reduziert. Der

Aminoalkohol wird in Methanol mit Palladium/Kohle als Katalysator zum 1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-1-hydroxy-2-aminopropan entbenzyliert und die Substanz als Benzoat (Fp. 165°C, aus Äthanol) isoliert.

Beispiel 5:

1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-2-amino-
propan (Me 715)

9 g 1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-propan-2-on (Fp. 121°C, aus Äthanol) werden in 100 ml Methanol mit 10 ml Ammoniak in Gegenwart von Raney-Nickel bei 40-60°C und 5 atü zum 1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-2-aminopropan hydriert, das als Hydrochlorid den Schmelzpunkt 199°C (aus Eisessig) zeigt.

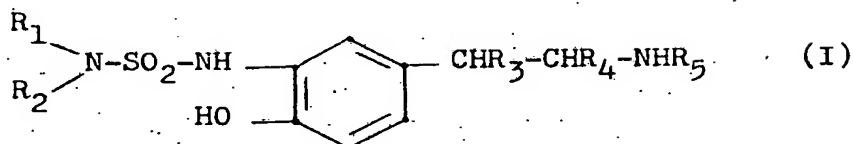
Beispiel 6:

1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-2-aminoäthan
(Me 673)

22,2 g 4-Hydroxy-3-amino-benzylcyanid-hydrochlorid (Fp. 232°C) werden zum 4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidobenzylcyanid (Fp. 162°C) umgesetzt und in Methanol mit Raney-Nickel als Katalysator in Gegenwart von Ammoniak zum 1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-2-aminoäthan hydriert und als Hydrochlorid (Fp. 157°C) isoliert.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

R₁ ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder, zusammen mit R₂, einen Tetra- oder Pentamethylenrest,

R_2 einen niederen Alkylrest oder, zusammen mit R_1 , einen Tetra- oder Pentamethylenrest,

R₃ Wasserstoff oder die Hydroxygruppe,

R_4 Wasserstoff, die Methyl- oder Äthylgruppe,

R₅ Wasserstoff, einen geraden oder verzweigten Alkylrest, der auch durch einen heterocyclischen Rest substituiert sein kann, oder einen Aralkyl- oder Aryloxyalkylrest, worin die Arylgruppe auch substituiert sein kann, bedeutet,

in Form der Racemate, gegebenenfalls der diastereomeren Antipodenpaare, und der optischen Antipoden sowie der jeweiligen Säureadditionssalze.

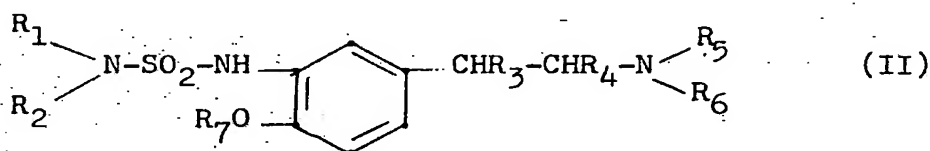
2. 1-(4-Hydroxy-3-dimethylaminosulfonamidophenyl)-1-hydroxy-2-(1-phenoxyisopropylamino)äthan und seine Säureadditionssalze.

3. Pharmazeutische Zubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß Anspruch 1.

4. Pharmazeutische Zubereitungen gemäß Anspruch 2, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 0,05 bis 100 mg einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zusammen mit üblichen Hilfsstoffen.

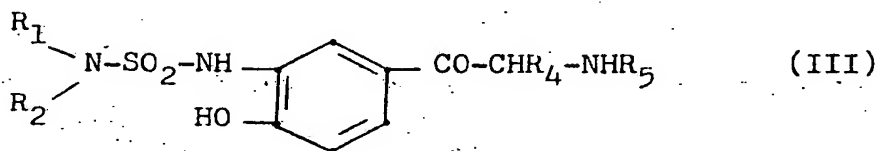
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) aus einer Verbindung der Formel



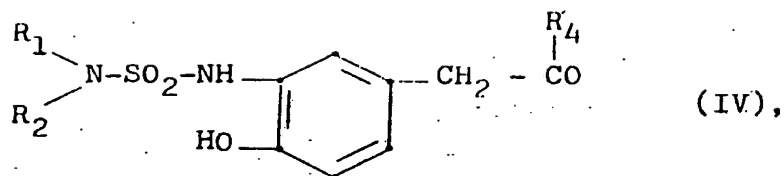
in der R_6 für eine hydrolytisch oder hydrogenolytisch, R_7 eine hydrolytisch, hydrogenolytisch, durch Umesterung oder durch Ätherspaltende Mittel entfernbare Schutzgruppe bezeichnet und jeweils einer der Reste R_6 und R_7 auch für Wasserstoff stehen kann, die Schutzgruppe bzw. die Schutzgruppen gleichzeitig oder gegebenenfalls nacheinander eliminiert oder daß man

b) zur Herstellung solcher erfindungsgemäßer Verbindungen, in denen R_3 die Hydroxygruppe ist, Ketone der Formel



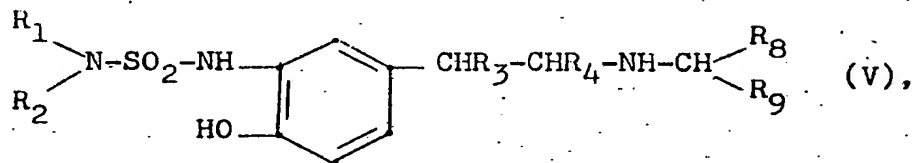
reduziert oder daß man

c) zur Herstellung solcher erfindungsgemäßer Verbindungen, in denen R_3 Wasserstoff ist, Verbindungen der Formel

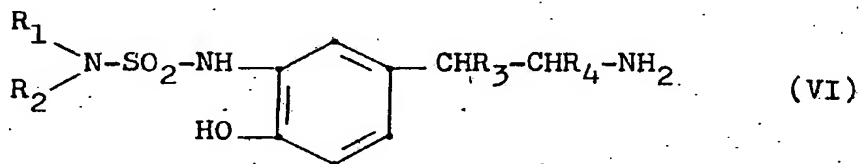


mit Aminen der Formel H_2NR_5 und geeigneten Reduktionsmitteln reduktiv aminiert oder daß man

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel



in der R_8 Wasserstoff oder einen niederen Alkylrest bedeutet und R_9 einen gegebenenfalls verzweigten Alkylrest bezeichnet, der durch einen heterocyclischen Rest, einen gegebenenfalls substituierten Aryl- oder Aryloxyrest substituiert sein kann, ein Amin der Formel



mit einem Aldehyd bzw. Keton der Formel



in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels reduktiv alkyliert

und daß man gewünschtenfalls die gemäß a) bis d) erhaltenen Produkte in die optischen Antipoden oder gegebenenfalls in die

diastereomeren Antipodenpaare auftrennt, primär erhaltene Basen in Säureadditionssalze, primär erhaltene Säureadditionssalze in freie Basen oder Salze anderer Säuren überführt.

6. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen gemäß Anspruch 1 mit üblichen Hilfsstoffen formuliert.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.